

烟酰胺联合司维拉姆治疗血液透析高磷血症的临床研究

代红梅, 龚孝春, 王瑞宁*

云阳县人民医院, 重庆 404500

摘要: **目的** 探讨烟酰胺片联合碳酸司维拉姆片治疗血液透析高磷血症的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2017年3月在云阳县人民医院肾内科维持血液透析的高磷血症患者100例作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组患者餐中口服碳酸司维拉姆片, 用量根据具体血磷水平进行调整(当血磷 ≥ 2.41 mmol/L, 口服剂量为1 600 mg/次; 当血磷 < 2.41 mmol/L, 口服剂量为800 mg/次), 3次/d; 治疗组患者在对照组治疗的基础上口服烟酰胺片, 500 mg/次, 1次/d。两组患者均连续治疗2个月。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后的血清学指标、冠状动脉钙化积分(CACS)、白细胞介素-6(IL-6)和甲状旁腺激素(PTH)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别为78.00%、94.00%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血磷、钙磷乘积水平均显著降低, 血钙水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清学指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的CACS、IL-6、PTH水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者CACS、IL-6、PTH水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 烟酰胺片联合碳酸司维拉姆片治疗血液透析高磷血症患者疗效显著, 可显著降低血磷水平, 减轻炎症反应, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 烟酰胺片; 碳酸司维拉姆片; 血液透析高磷血症; 血磷; 血钙; 冠状动脉钙化积分; 白细胞介素-6; 甲状旁腺激素
中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3349-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.059

Clinical study on nicotinamide combined with sevelamer in treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis

DAI Hong-mei, GONG Xiao-chun, WANG Rui-ning

Yunyang County People's Hospital, Chongqing 404500, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Nicotinamide Tablets combined with Sevelamer Carbonate Tablets in treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis. **Methods** Patients (100 cases) with hyperphosphatemia in hemodialysis in Yunyang County People's Hospital from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sevelamer Carbonate Tablets during the meals, the dosage was adjusted according to the specific blood phosphorus levels (blood phosphorus ≥ 2.41 mmol/L, oral dose was 1 600 mg/time; blood phosphorus < 2.41 mmol/L, oral dose was 800 mg/time), three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Nicotinamide Tablets on the basis of the control group, 500 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and serological indicators, CACS, IL-6, and PTH levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 78.00% and 94.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the blood phosphorus, calcium and phosphorus product levels in two groups were significantly decreased, but the blood calcium levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, serological indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CACS, IL-6, and PTH in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CACS, IL-6, and PTH in the treatment group were significantly

收稿日期: 2018-06-04

作者简介: 代红梅(1976—), 女, 四川仁寿县人, 副主任医师, 学士学位, 研究方向为肾病。E-mail: 2409152427@qq.com

*通信作者 王瑞宁(1978—), 男, 重庆市云阳县人, 本科, 副主任医师, 从事血管及胃肠外科研究。E-mail: 4057102@qq.com

lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Nicotinamide Tablets combined with Sevelamer Carbonate Tablets has a significant effect in treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis, can significantly reduce blood phosphorus levels, reduce inflammatory reaction, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Nicotinamide Tablets; Sevelamer Carbonate Tablets; hyperphosphatemia in hemodialysis; blood phosphorus; blood calcium; CACS; IL-6; PTH

慢性肾病是临床常见的内科疾病之一,随着我国老龄化进程的加重,该病发病率也逐年升高,影响着患者的生命健康和生活质量^[1]。随着各种慢性肾病的进行性发展,在疾病终末期均需要采用血液透析的方式维持生命,但是血液透析也可造成患者血磷水平的升高,继而可引发患者血管钙化、肾性骨病、甲状旁腺功能亢进等疾病,增加心血管疾病的发病率和死亡率^[2]。碳酸司维拉姆是含有多个胺根离子并高度交联的聚合物,具有吸附磷酸根离子、减少胃肠道磷酸根的吸收等作用,临床常用于血液透析合并有高磷血症的患者^[3]。烟酰胺片即维生素B₃,是一种水溶性维生素,具有抗氧化、抗炎、降低血磷等作用^[4]。本研究选取在云阳县人民医院肾内科维持血液透析的高磷血症患者100例作为研究对象,根据两种药物的药理和临床使用经验,将二者联合应用于血液透析高磷血症患者,取得了较好的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年3月在云阳县人民医院肾内科维持血液透析的高磷血症患者100例作为研究对象,所有入组患者均为肾病终末期合并有高磷血症,血磷 ≥ 1.61 mmol/L^[5]。其中男65例,女35例;年龄41~65岁,平均 (46.34 ± 10.34) 岁;其中慢性肾炎患者46例,高血压肾损害28例,糖尿病肾病18例,多囊肾病8例。

1.2 药物

碳酸司维拉姆片由赛诺菲(杭州)制药有限公司分包装,规格800 mg/片,产品批号150912;烟酰胺片由天津力生制药股份有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号1511003。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。其中对照组男32例,女18例;年龄42~63岁,平均 (45.99 ± 10.45) 岁;其中慢性肾炎患者24例,高血压肾损害13例,糖尿病肾病8例、多囊肾病5例。治疗组男33例,女17例;年龄44~65岁,平均 (46.68 ± 9.97) 岁;其中慢性肾炎患者

22例,高血压肾损害15例,糖尿病肾病10例,多囊肾病3例。两组患者在性别、年龄和肾病类型等一般资料比较无显著差异,具有统计学意义上的可比性。

两组患者均维持规律性血液透析治疗,每周行3次常规血液透析,在此期间给予患者抗凝、纠正贫血、控制血压和预防感染等治疗。对照组患者餐中口服碳酸司维拉姆片,用量根据具体血磷水平进行调整(当血磷 ≥ 2.41 mmol/L,口服剂量为1 600 mg/次;血磷 < 2.41 mmol/L,口服剂量为800 mg/次),3次/d;治疗组患者在对照组治疗的基础上口服烟酰胺片,500 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗2个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

有效:治疗后患者血磷值降到1.78 mmol/L以下;无效:治疗后患者血磷值未降到1.78 mmol/L以下或血磷值较治疗前升高。

总有效率=有效/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血磷、血钙和钙磷乘积水平 使用全自动生化分析仪(北京普朗新技术有限公司)对两组患者体内血磷、血钙、钙磷乘积水平进行检测。

1.5.2 冠状动脉钙化积分(CACS) 使用多层螺旋CT对两组患者治疗前后的冠状动脉钙化积分进行评价,数值越高表明脑血管疾病风险越高。

1.5.3 白细胞介素-6(IL-6)和甲状旁腺激素(PTH)水平 使用白介素-6定量检测试剂盒(北京热景生物技术有限公司)、甲状旁腺激素试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司)对两组患者治疗前后的IL-6、PTH水平进行检测,具体检测方式为酶联免疫法。

1.6 不良反应观察

统计治疗期间两组患者出现的恶心、呕吐,腹痛、腹泻,皮肤瘙痒等药物不良反应情况。

1.7 统计学数据处理

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行处理。正态计量资料组间比较采用 t 检验,如治疗前后血磷、血钙、IL-6、PTH水平的比较;对计数资料采用 χ^2 检验,如临床有效率和不良反应发生率。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组有效 39 例, 无效 11 例, 临床总有效率为 78.00%; 治疗组有效 47 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 94.00%, 两组临床总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者的血磷、钙磷乘积水平均显著降低, 血钙水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清学指标水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 CACS、IL-6 和 PTH 水平比较

治疗后, 两组患者的 CACS、IL-6、PTH 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 CACS、IL-6、PTH 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较

治疗期间, 两组患者发生的恶心、呕吐、腹痛、腹泻, 皮肤瘙痒等药物不良反应情况较为轻微, 其中对照组患者不良反应发生率为 14.00%, 而治疗组患者不良反应发生率为 10.00%。两组患者不良反应发生率之间比较无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	有效/例	无效/例	临床有效率/%
对照	50	39	11	78.00
治疗	50	47	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	血磷/(mmol·L ⁻¹)		血钙/(mmol·L ⁻¹)		钙磷乘积/(mg ² ·dL ⁻²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	1.97 ± 0.37	1.56 ± 0.27*	1.91 ± 0.28	2.19 ± 0.33*	66.31 ± 5.97	53.85 ± 5.11*
治疗	2.04 ± 0.33	1.37 ± 0.22*▲	1.93 ± 0.30	2.48 ± 0.37*▲	65.78 ± 6.13	41.94 ± 4.06*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组冠状动脉钙化积分、IL-6 和 PTH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on CACS, IL-6 and PTH levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	CACS		IL-6/(ng·L ⁻¹)		PTH/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	320.15 ± 37.95	276.34 ± 26.85*	220.30 ± 28.06	159.13 ± 17.88*	591.03 ± 131.11	355.16 ± 98.65*
治疗	318.97 ± 38.16	225.97 ± 23.49*▲	218.91 ± 29.13	112.97 ± 15.27*▲	589.16 ± 133.62	264.95 ± 80.34*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	腹痛、腹泻/例	皮肤瘙痒/例	不良反应发生率/%
对照	50	3	2	2	14.00
治疗	50	2	2	1	10.00

3 讨论

慢性肾病的最终结果都会发展成为终末期肾病, 而该病可造成肾小球滤过率明显下降, 造成各种毒素在体内蓄积, 进而引发各种相关并发症, 严重影响患者的身心健康和生活质量^[7]。终末期肾病患者一般会采取血液透析进行维持性治疗, 可明显提升患者的临床生存率, 但同时也可能导致高磷血症、低血压等副作用, 进而影响患者的生活质量。高磷血症是临床透析患者常见的并发症之一, 其不但可引发患者血管钙化、肾性骨病、甲状旁腺功能亢进等疾病, 而且还是增加血液透析患者死亡率的重要因素之一^[8]。相关研究显示, 我国高磷血症的发病率远高于西方发达国家, 大约有半数以上维持性血液透析患者血磷值高于 1.78 mmol/L^[9]。KDIGO 指南建议血液透析治疗终末期肾病的同时增加对血磷水平的控制, 并指出持续降低患者血磷值可明显降低血液透析患者的死亡风险。

目前临床上对于高磷血症的治疗主要采取口服药物治疗方式, 其中最常用的为口服磷结合剂, 但相关产品较多, 如含有铝、镁、钙等成分的磷结合剂在降低血磷水平的同时还可能导致中枢神经中毒、高镁血症、高钙血症等并发症, 因此使用时可能会受到限制。碳酸司维拉姆是一种不含钙、镁、铝等金属成分的磷结合剂, 其主要作用机制就是多个胺根质子化的离子形式通过离子键或氢键结合力作用于消化道内的含磷成分, 降低含磷成分在消化道内的吸收, 而达到降低血磷值的目的^[10]。烟酰胺是烟酸衍生物之一, 以往临床上烟酰胺片主要用于痤疮和糙皮病的防治, 但近年来随着烟酰胺研究的深入, 烟酰胺降低血磷的作用也被发掘出来, 其降低血磷主要机制就是抑制肠道和肾小管对磷酸盐的重吸收^[11]。本研究结果表明, 治疗组患者的临床有效率要显著高于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。另外本研究结果发现, 两组患者在治疗期间的药物不良反应发生率方面相比较差异无显著性, 说明烟酰胺与碳酸司维拉姆联用可显著增加治疗血液透析高磷血症的疗效, 且安全性较好。

血磷水平是高磷血症的主要诊断依据, 临床上认为成人血磷值 > 1.61 mmol/L 时即可确诊, 因此血磷值水平是诊断和评价疗效的主要指标之一; 血磷与血钙水平在人体内维持着一个动态平衡, 两者的乘积水平大约在 30~40, 若患者血磷水平升高则可

能导致低钙血症的发生, 因此治疗高磷血症的同时应时刻关注血钙水平的变化^[12]。相关研究表明, 高磷血症具有间接促进炎症反应的作用, 而 IL-6 是人体内主要的炎症因子, 因此检测 IL-6 水平对于判断高磷血症引起的炎症反应有一定的作用^[13]。甲状旁腺功能亢进是高磷血症的并发症之一, 可导致患者甲状旁腺激素水平显著升高, 因此其水平可间接反映高磷血症的控制程度^[14]。研究证实, 冠状动脉钙化积分与患者后期脑部血管疾病的发生率呈正相关, 因此可作为患者预后指标之一^[15]。本研究结果表明, 治疗后两组患者的血磷、血钙、钙磷乘积、CACS、IL-6 和 PTH 水平均较治疗前显著改善, 且治疗组各指标水平改善较对照组更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明烟酰胺与碳酸司维拉姆联用可更有效地控制患者体内的血磷、血钙水平, 减轻体内炎症反应、抑制甲状旁腺功能亢进。

综上所述, 烟酰胺片联合碳酸司维拉姆片治疗血液透析高磷血症患者疗效显著, 可显著降低血磷水平, 减轻炎症反应, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查、诊断及防治指南 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34.
- [2] 李吉玲, 孙 阳, 杨崇猛, 等. 高磷血症的治疗进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1557-1560.
- [3] 司延斌, 徐 蓓. 新型磷结合剂碳酸司维拉姆临床应用 [J]. 药品评价, 2013, 10(24): 36-37.
- [4] 杨 驰, 郑咏秋, 戴 敏. 烟酰胺药理作用研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(12): 1914-1916.
- [5] 王世相. 血液透析患者高磷血症的治疗进展 [J]. 中国血液净化, 2003, 2(2): 93-96.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(Suppl 113): S1-S130.
- [7] 周康康, 张均玉, 周红卫. 终末期肾病患者死亡原因及危险因素分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(4): 224-228.
- [8] 魏 青, 汤日宁, 刘必成. 慢性肾脏病患者高磷血症的危害性研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(11): 1041-1043.

- [9] 苗 华, 潘明明. 慢性肾衰竭高磷血症研究及治疗进展 [J]. 中国血液净化, 2007, 6(9): 500-502.
- [10] 赵自霞, 张蓓茹. 司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症的研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(14): 2897-2898.
- [11] 马慧娟, 张 伟, 周生国. 烟酸及烟酰胺对血液透析患者高磷血症的影响 [J]. 中国血液净化, 2017, 16(11): 755-757.
- [12] 姚茂菊. 血液透析患者钙磷代谢紊乱现状及影响因素分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 34(3): 52-53.
- [13] 陈艳红, 陈 星, 成梅初, 等. 高磷对维持性血液透析透患者微炎性反应和氧化应激的影响及机制 [J]. 基础医学与临床, 2014, 34(3): 386-390.
- [14] 周 燚, 王 杰, 田延红, 等. 维持性血液透析患者低甲状旁腺激素血症的影响因素研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(12): 1089-1092.
- [15] 卢惠玲, 王 汐, 刘白鹭, 等. 冠状动脉钙化积分和亚临床动脉硬化的关系 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(17): 1454-1456.